



ГУ «Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»

Эпидемиология, цитологические и молекулярно-генетические результаты скрининга рака шейки матки

- Врач клинической лабораторной диагностики: Логинова О.П.



АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак шейки матки занимает четвертое место среди наиболее часто диагностируемых видов рака и четвертое место среди причин смерти от рака среди женщин во всем мире. По оценкам GLOBOCAN, в 2020 году у 604 000 женщин был выставлен диагноз рак шейки матки, а 342 000 женщин умерли от этого заболевания.

*Sung, H Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries/
H. Sung [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2021. – Vol. 71(3). –P. 209-249.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

В глобальном масштабе расчетный стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости раком шейки матки (РШМ) составил 13,1 на 100 000 женщин и в зависимости от страны варьирует от 2 до 75 на 100 000 женщин. Особую тревогу вызывают возрастающая частота запущенных стадий РШМ в возрасте моложе 29 лет и рост смертности среди 35-40-летних женщин.

Абрамовских, О.С. Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта: эпидемиологические аспекты (обзор) / О.С. Абрамовских, В.Ф. Долгушина, Л.Ф. Телешева и др.// Гинекология. - 2016. - Т. 18. - № 2. - С.34-39.



АКТУАЛЬНОСТЬ

В 2020 году Всемирная организация здравоохранения приняла глобальную стратегию по элиминации рака шейки матки до четырех случаев на 100 000 женщин с использованием трехкомпонентной стратегии: «90-70-90», предусматривающей полную вакцинацию 90% девочек в возрасте до 15 лет, проведение скрининга 70% женщин в 35 лет, повторно в 45 лет, лечение 90% предопухолевых заболеваний, ведение 90% пациенток с инвазивными формами рака шейки матки.

Wilailak, S, Worldwide initiatives to eliminate cervical cancer/ S. Wilailak, M. Kengsakul, S. Kehoe// Int J Gynecol Obstet. - 2021. Vol. 155(Suppl. 1). - P.102-106.



Актуальность

Инфекционной причиной развития рака шейки матки (РШМ) является вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). Проблема папилломавирусной инфекции (ПВИ) обусловлена значительной контагиозностью и высоким онкогенным потенциалом данного возбудителя, что определяет рост заболеваемости во всем мире. Хроническая инфекция, обусловленная онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ), является предпосылкой для развития рака шейки матки.

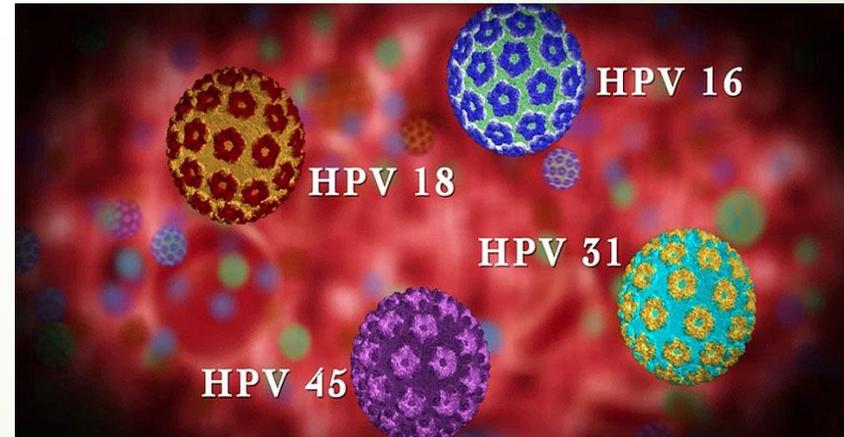


АКТУАЛЬНОСТЬ

В связи с чем, требуется осуществлять локальный скрининг у женщин репродуктивного возраста с проведением генотипирования вируса папилломы человека и выявление наиболее значимых для региона генотипов.

Критериями оценки эффективности скрининга являются снижение показателей заболеваемости и особенно смертности от РШМ, а также изменение структуры заболеваемости за счет увеличения количества ранних стадий рака и уменьшения запущенных форм.

Цель: изучить эпидемиологию рака шейки матки, определить структуру встречаемости генотипов ВПЧ ВКР при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях различной степени тяжести по результатам скрининга у женщин Гомельской области.



Материал и методы

Объектом цитологического исследования явились 11207 женщин 4 районов Гомельской области (Чечерского, Добрушского, Хойникского и Ветковского), которые были включены в программу скрининга рака шейки матки. Группа женщин для скрининга формировалась по возрасту от 18 до 55 лет.

Материалом для исследования послужили соскобы из цервикального канала шейки матки. Взятие материала проводилось с помощью цервикальной цитощетки в виалу с транспортной средой для жидкостной цитологии.

Цитологическое исследование проводилось с окраской по Папаниколау с использованием автоматического стейнера. Для приготовления тонкослойных препаратов использовали технологию BD SurePath и BD PrepStain. Результаты цитологического исследования трактовались согласно классификации Bethesda.

ПЦР - исследование проведено для 10536 образцов. В 48 пробах получено ингибирование ПЦР-реакции, в связи с этим они исключены из исследования. Обнаружение и генотипирование ВПЧ выполняли методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием наборов реагентов Abbott Real Time HPV(США). В результате исследования определялись ВПЧ 16, 18 и других генотипов высокого онкогенного риска. Дальнейшее генотипирование ВПЧ проводилось с использованием набора реагентов для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией "АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-FL"(РФ).

Материал и методы

Основой для эпидемиологического анализа послужили данные Белорусского канцер-регистра о заболеваемости РШМ в Республике Беларусь и Гомельской области с 2012 по 2019 гг. В работе были рассчитаны и проанализированы показатели заболеваемости (грубые интенсивные (CR), стандартизованные по возрасту (ASR) (World Standard) и повозрастные (AsR)) РШМ на 100 000 населения. Статистическая оценка показателей проводилась методом построения 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для оценки динамики показателей использовался показатель среднегодового темпа прироста (APC), рассчитанный на основе экспоненциальной модели регрессии. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение



Рисунок 1 - Динамика ежегодно выявляемых случаев заболеваемости РШМ в Республике Беларусь и Гомельской области 2012-2019 гг

За период с 2012 по 2019 гг. в Республике Беларусь зарегистрировано 7 140 случаев рака шейки матки, в Гомельской области – 1017 случаев. В структуре заболеваемости женщин Гомельской области злокачественные опухоли шейки матки в 2019 году занимали 10 ранговое место и составили 2,65%.

Результаты и обсуждение

В динамике грубых интенсивных показателей заболеваемости РШМ имеется незначительная тенденция к снижению ($APC = -0,7 (-5,87 - 4,48)\%$ в год. Однако следует отметить, что изменения грубых интенсивных показателей заболеваемости сельских и городских жительниц полностью противоположны за период с 2017-2019 гг. Так, у жительниц города отмечается уменьшение заболеваемости с $18,75^0/_{0000}$ в 2017 до $10,51^0/_{0000}$ в 2019 ($APC = -21,3 (-36,78 - 5,83)\%$ в год; $p < 0,05$). У жительниц же села, напротив, происходит рост грубых интенсивных показателей с $22,88^0/_{0000}$ в 2017 г. до $33,53^0/_{0000}$ в 2019 г. ($APC = 15,0 (-51,2 - 81,18)\%$ в год; $p > 0,05$). Отношение грубых интенсивных показателей заболеваемости жительниц села к показателям жительниц города менялось от 1,5 – в 2012 г до 3,2 в 2019г.

Результаты и обсуждение

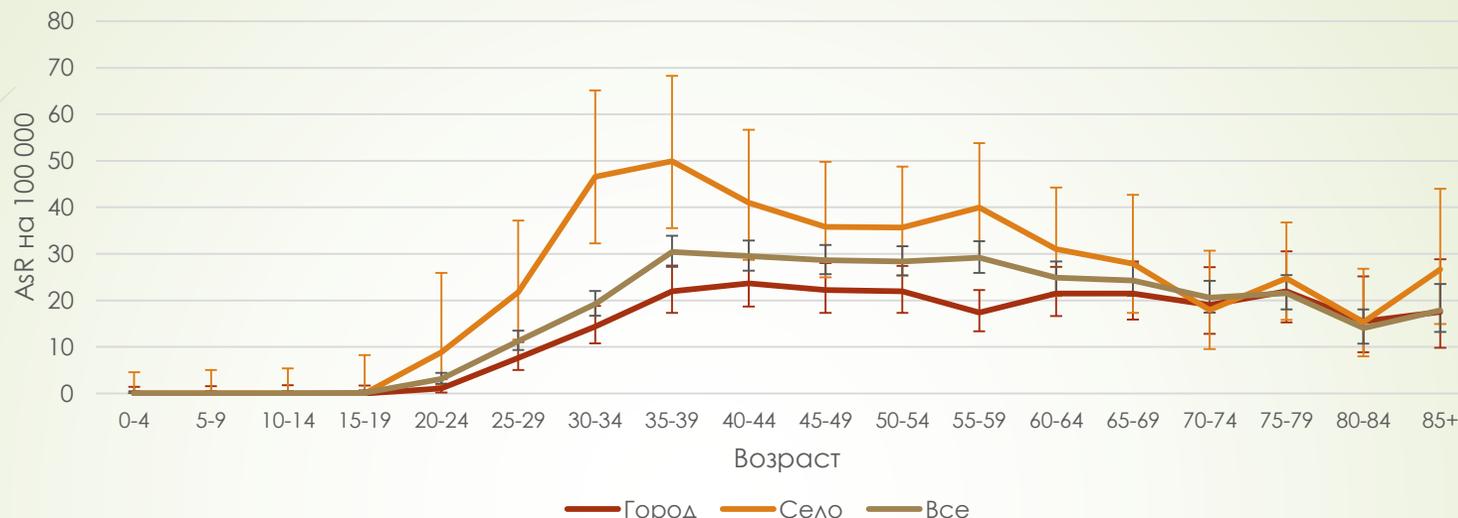


Рисунок 2 - Повозрастные показатели заболеваемости (AsR; 95% ДИ) РШМ женщин Гомельской области за период 2012 - 2019 гг

Анализ повозрастных показателей заболеваемости РШМ в Гомельской области (рисунок 2) показал, что максимальные уровни заболеваемости наблюдались в группе 35-39 лет - 30,4 (27,21-33,91)⁰/₀₀₀₀. Особенно это заметно для сельских женщин. У женщин села в этой возрастной группе заболеваемость РШМ в 2,3 раза ($p < 0,001$) выше по сравнению с женщинами города. Показатель заболеваемости женщин села с 25 лет возрастает с 21,7 (11,58-37,18)⁰/₀₀₀₀ до 49,9 (35,5-68,25)⁰/₀₀₀₀ у женщин после 35 лет. У городских женщин этих же возрастных групп показатель заболеваемости варьирует в пределах от 7,6 (5,01-11,07)⁰/₀₀₀₀ до 23,7 (18,67-29,56)⁰/₀₀₀₀. Большая доля заболевших приходится на возрастные группы 35-59 лет (30,0⁰/₀₀₀₀).

Результаты и обсуждение

По результатам цитологического скрининга у 10741(95,85%) женщины патологических изменений не было выявлено, т.е. обследованные имели нормальную цитологическую картину мазка из цервикального канала шейки матки(NILM). В 472(4,2%) случаях выявлены цервикальные интраэпителиальные неоплазии различной степени (ASC-US, LSIL, HSIL). Частота выявления дисплазии высокой степени (HSIL) составила 0,97% (n=109), дисплазии низкой степени (LSIL) - 1,28% (n=144), ASC-US – 1,95% (n=219), рак in situ выявлен в 1(0,01%) случае.



Результаты и обсуждение

Согласно проведенному ПЦР-исследованию отрицательный результат на ВПЧ ВКР установлен в 9566(91,2%) образцах, а положительный в 922(8,8%) образцах. В структуре общей инфицированности ВПЧ ВКР 16 тип выявлен в 291 случае, что составило 2,8%, 18 тип - в 77(0,73%), другие генотипы ВПЧ ВКР – в 554(5,27%) образцах.

Таблица 1. – Распределение по районам различных генотипов ВПЧ ВКР по результатам молекулярно-генетического исследования(n=10488)

Районы	Результат ПЦР-исследования			
	не обнаружено n(%)	16 тип	18 тип	др.генотипы ВПЧ ВКР
Ветковский	1566(14,9)	52(0,5)	9(0,1)	107(1)
Добрушский	4234(40,4)	111(1,1)	32(0,3)	219(2,1)
Хойникский	2381(22,7)	77(0,7)	20(0,2)	141(1,3)
Чечерский	1385(13,2)	51(0,49)	16(0,15)	87(0,83)
n	9566(91,2)	291(2,8)	77(0,73)	554(5,27)

Результаты и обсуждение

При дальнейшем генотипировании образцов с другими генотипами ВПЧ ВКР выделялись 52, 58, 31, 33, 59, 45, 56, 51 генотипы. Отмечено преобладание ВПЧ относящихся к филогенетической группе А9(52, 58, 31, 33 типы), частота их выделения составила 43,6%. Типы ВПЧ группы А7(59, 45 типы) выявлены в 23,1% случаев, А6(56тип) - в 17,9%, А5(51 тип) - в 15,4%.

В раннем репродуктивном возрасте (18-30 лет) у пациенток с HSIL наиболее часто встречается 16 тип – 28,8%. В старшем репродуктивном возрасте (31-44 года) при HSIL наиболее распространены: 16 тип -13,8% и другие генотипы – 11,9%. У пациенток с LSIL и в раннем и старшем репродуктивном возрасте чаще встречались другие генотипы ВПЧ ВКР: 18% и 10,5% соответственно. Статистически значимых различий зависимости возникновения дисплазии той или иной степени от возраста пациенток не получено ($\chi^2 = 6,71$, $p = 0,75$) (табл.2).

Таблица 2. – Характеристика частоты выявления генотипов ВПЧ ВКР при различной степени интраэпителиального плоскоклеточного поражения в разных возрастных группах

Результат Bethesda	Генотип ВПЧ ВКР	Возрастные группы						χ^2 p*
		18-24	25-30	31-35	36-40	41-44	45-55	
		n/%						
HSIL n=109	16 тип	11(10,1)	16(14,7)	5(4,6)	6(5,5)	4(3,7)	2(1,8)	6,71 0,75
	18 тип	2(1,8)	0(0)	1(0,9)	0(0)	0(0)	1(0,9)	
	др.генотипы	4(3,7)	7(6,4)	4(3,7)	7(6,4)	2(1,8)	3(2,8)	
	16,18 тип	0(0)	1(0,9)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
	ДНК ВПЧ не обнаружена	2(1,8)	2(1,8)	6(5,5)	6(5,5)	7(6,4)	10(9,2)	
LSIL n=144	16 тип	6(4,2)	10(6,9)	6(4,2)	2(1,4)	2(1,4)	2(1,4)	
	18 тип	0(0)	0(0)	1(0,7)	0(0)	0(0)	0(0)	
	др.генотипы	13(9)	13(9)	8(5,6)	2(1,4)	5(3,5)	5(3,5)	
	16,18 тип	1(0,7)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
	ДНК ВПЧ не обнаружена	13(9)	10(6,9)	12(8,3)	10(6,9)	11(7,6)	12(8,3)	
ASC-US n=219	16 тип	6(2,7)	6(2,7)	4(1,8)	3(1,4)	3(1,4)	1(0,5)	
	18 тип	0(0)	1(0,5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
	др.генотипы	19(8,7)	10(4,6)	5(2,3)	4(1,8)	3(1,4)	2(0,9)	
	16,18 тип	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
	ДНК ВПЧ не обнаружена	28(12,8)	32(14,6)	22(10)	17(7,8)	22(10)	31(14,2)	

- *оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло.

Результаты и обсуждение

Таблица 3. – Распределение генотипов ВПЧ ВКР при различной степени интраэпителиального плоскоклеточного поражения

Результат по Bethesda	Генотип ВПЧ ВКР				n	χ ² p*
	16 тип	18тип	другие генотипы	16,18тип		
	n,%					
HSIL	44(57,9)	4(5,3)	27(35,5)	1(1,3)	76	15,26 0,008
LSIL	28(36,8)	1(1,3)	46(60,6)	1(1,3)	76	
ASC-US	23(34,3)	1(1,5)	43(64,2)	0	67	
n	95	6	116	2	219	

- *оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло.
- При оценке распространенности генотипов ВПЧ ВКР у обследованных женщин с интраэпителиальными плоскоклеточными поражениями установлено, что при HSIL с максимальной частотой выявлялся 16 тип ВПЧ – 57,9% (табл.3). Частота выделения ВПЧ 18 типа, по результатам скрининга, при HSIL составила 5,3%, что свидетельствует о незначительной эпидемиологической роли в нашем регионе этого генотипа, описываемого многими авторами, как наиболее часто встречающийся при дисплазиях и раке шейки матки в различных исследованиях. В группе с LSIL чаще детектированы другие генотипы ВПЧ ВКР- 60,6%, а частота выделения 16 типа составила 36,8%. Такая же тенденция отмечена и для группы пациенток с ASC-US. На первом месте по частоте встречаемости у них находятся ВПЧ ВКР других генотипов – 64,2%, на втором – 16 тип ВПЧ – 34,3%.

Заключение

Таким образом, анализ эпидемиологических данных в Гомельской области с 2012 по 2019 г. показал рост заболеваемости РШМ у женщин, проживающих в сельской местности. Пик заболеваемости РШМ приходился на женщин репродуктивного возраста (35-39 лет) и отмечено увеличение числа заболевших среди молодых женщин в возрастной группе 25-29 лет.

Скрининговое обследование позволило выявить региональные особенности распространения ВПЧ ВКР среди пациенток с цервикальными неоплазиями. Инфицированность ВПЧ ВКР женщин в четырех районах составила 8,8%. Выявлено преобладание 16 типа (40,4%) ВПЧ при HSIL и других генотипов (31,9%) при LSIL. Обнаружение ВПЧ при нормальных результатах цитологического исследования или при LSIL требует более тщательного наблюдения таких пациенток для своевременного выявления и лечения дисплазий и рака шейки матки.

Характер распределения типов ВПЧ имеет важное значение для оценки эффективности доступных вакцин против ВПЧ в указанной популяции, поскольку известно, что распространенность и распределение типов ВПЧ различаются в разных странах и регионах.

Благодарю за внимание!

